

THESIS

München

1968

**Methodische Probleme
bei Untersuchungen mittels
osmotischer Diurese zur Beurteilung
der konzentrativen Nierenleistung**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

KARIN - URSULA SCHORN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. H. Schwiegl

METHODISCHE PROBLEME BEI UNTERSUCHUNGEN MITTELS OSMOTISCHER
DIURESE ZUR BEURTEILUNG DER KONZENTRATIVEN NIERENLEISTUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung
der
Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Karin-Ursula Schorn
aus Aussig/ CSSR

München
1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	PROF. DR. E. BUCHBORN
Korreferent:	PROF. DR. H. SCHWIEGK
Dekan:	PROF. DR. F. HOLLE
Tag der mündl. Prüfung:	2. Juli 1968

INHALTSVERZEICHNIS

A.	Einleitung	1
B.	Physiologie der Niere	2
	I. Strukturelle Grundlagen	2
	II. Funktion der Glomerula	2
	III. Funktion der Tubuli	3
	IV. Die Harnkonzentrierung	4
C.	Prüfung der Nierenfunktion	6
	I. Clearance-Methoden	6
	a) Prüfung der glomerulären Filtration	6
	b) Prüfung der effektiven Plasmadurchströmung der Niere	6
	c) Prüfung der maximalen tubulären Sekretion	7
	d) Prüfung der maximalen tubulären Rückresorption	7
	e) Vereinfachte Clearance-Methode	8
	II. Prüfung des Verdünnungs- und Konzentrationsvermögens	8
	a) Wasserversuch	8
	b) Konzentrationsversuch	8
	III. ADH-Test mit Tonephin oder Pitressin	9
D.	Fragestellung der Arbeit	12
E.	Untersuchung der konzentrativen Nierenleistung mittels osmotischer Diurese beim Menschen	13
	I. Methodik	14
	II. Versuchsergebnisse	16
F.	Diskussion	36
G.	Zusammenfassung	38
H.	Literatur-Verzeichnis	45

A. EINLEITUNG

Für den Organismus ist es von lebenswichtiger Bedeutung, das innere Milieu trotz ständigen Wechsels von Ein- und Ausfuhr, unterschiedlichen Funktionszuständen der einzelnen Organsysteme und kontinuierlichen Um- und Abbaus in sämtlichen Zellen aufrecht zu erhalten.

Hieran sind mehrere Regulationssysteme beteiligt. Die Niere hat in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung und zwar

- a) als Hauptausscheidungsorgan der N-haltigen Endprodukte aus dem Eiweißstoffwechsel,
- b) in der Regulierung des Salz-Wasser-Haushaltes durch bedarfsweise Verstärkung oder Herabsetzung der Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten,
- c) bei der Regulation der Wasserstoffionenkonzentration, d.h. durch Veränderung der renalen Säureausscheidung.

B. PHYSIOLOGIE DER NIERE

I. Strukturelle Grundlagen

Die Funktionsweise der Niere ist nur verständlich unter Berücksichtigung ihres anatomischen Baus. Ihre grundlegenden Funktionseinheiten sind die Nephronen. Diese bestehen aus dem tubulären Apparat, der in seinem glomerulären Anfangsteil durch die Bowmansche Kapsel abgeschlossen ist. In die Einstülpung dieser Kapsel senkt sich die vielfältige Kapillarverzweigung einer Arteriole relativ großen Durchmessers, das Glomerulum.

Glomerulum und Bowmansche Kapsel bilden das Malpighische Körperchen, an das sich der eigentliche tubuläre Apparat anschließt. Es handelt sich bei diesem um ein Hohlssystem, das sich in vier Abschnitte gliedert:

1. proximaler Tubulus, der ein kubisches Epithel mit zahlreichen Mitochondrien aufweist, die die Fermente der Zellatmung enthalten; in diesem Abschnitt spielen sich Transportvorgänge ab, die unter hohem Aufwand oxydativer Energie verlaufen;
2. der dünne Teil der Henleschen Schleife, der bis in die Tiefe des Marks reicht;
3. der distale Tubulus, der aus dem Mark erneut zur Rinde emporsteigt;
4. von da fließt der Urin über Schaltstücke und Sammelröhren durch das Nierenmark zum Nierenbecken.

II. Funktion der Glomerula

Ludwig (1) stellte 1844 eine Theorie der Nierenfunktion auf, nach der in den Glomerula ein eiweißfreies Filtrat des Blutplasmas abgepreßt wird und anschließend in den Tubuli durch Wasserrückresorption eine Konzentrierung des Urins zustandekommt. Diese Theorie ist in den letzten Jahrzehnten durch Cushny (2), Rehberg (3), Richards (4), van Slyke (5), Smith (6) u. a. ergänzt worden.

Nach dieser Filtrations-Rückresorptionstheorie wird in den Glomerula ein großes Volumen von Flüssigkeit aus dem Blutplasma abfiltriert, das viele Bestandteile des endgültigen Urins enthält, während in den Tubuli vor allem Natrium, Chlorid und Wasser, aber auch andere Bestandteile wie z. B. Glucose, Aminosäuren und andere Elektrolyte in den Blutstrom rückresorbiert werden. Die Filtration der Flüssigkeit hängt ab von der Höhe des Kapillardruckes, durch den die Flüssigkeit abfiltriert wird und von der Höhe des kolloidosmotischen Drucks, durch den sie in den Kapillaren zurückgehalten wird. Weitere Faktoren stellen der intrarenale Gewebsdruck und die Permeabilität der Kapillarwand dar. Die Glomerulamembran ist nur für die Eiweißkörper des Blutplasmas weitgehend undurchlässig. Das gebildete Filtrat ist demnach ein Ultrafiltrat, das sämtliche Bestandteile mit Ausnahme der Eiweißkörper in gleicher Konzentration enthält wie das Blutplasma.

III. Funktion der Tubuli

Da jeden Tag durchschnittlich eine Menge von 170 l Ultrafiltrat in den Glomerula abgeschieden wird, die Urinmenge jedoch nur 1 bis 2 l beträgt, muß eine entscheidende Funktion des tubulären Apparates die Rücknahme von Wasser sein. Weiter muß Glucose rückresorbiert werden, die im Ultrafiltrat dieselbe Konzentration wie im Plasma hat, aber im Urin normalerweise nicht vorkommt. Gleiches gilt für HCO_3^- . Mit Ausnahme von Cl^- und u. U. auch Na^+ erscheinen alle anderen Ionen regelmäßig konzentrierter im Urin als im Plasma und im Glomerulumfiltrat, so daß hier eine selektive Rückresorption einzelner Primärharnbestandteile eingetreten sein muß.

Bei der Rücknahme von Flüssigkeit und gelösten Stoffen aus dem Tubulusharn sind zu unterscheiden passive Vorgänge wie Diffusion von einer aktiven Resorption oder Sekretion entgegen einem elektrochemischen Konzentrationsgefälle. Der Vorgang der Harnkonzentrierung über die Plasmaisotonie hinaus erfolgt im medullären Haarnadelgegenstromsystem der Henleschen Schleifen, das zuerst 1942 von Kuhn (7) in seiner Funktion erkannt wurde. In den letzten Jahren wurden weitere Einzelheiten des Systems aufgeklärt von Gottschalk, Mylle, Hilger, Klümper, Ullrich, Drenckhahn, Jarausch, Wirz und Kuhn (8-16).

IV. DIE HARNKONZENTRIERUNG

Das Gegenstromprinzip gestattet unter Vermeidung hoher lokaler Druckdifferenzen im Gewebe sowie unter niedrigem Energieaufwand die Erzeugung hoher Endharnkonzentrationen. Entscheidend für sein Funktionieren ist die enge räumliche Nachbarschaft zwischen den haarnadelförmig auf- und absteigenden Schenkeln der Henleschen Schleife und den dazugehörigen Sammelrohren im Nierenmark, sowie die außerordentlich geringe, lediglich kapillare Durchblutung des Nierenmarkgewebes.

Dem Konzentrationsmechanismus liegt hauptsächlich ein aktiver Ionentransport von Natrium durch die relativ wasserundurchlässige Membran des aufsteigenden Schenkels der Henleschen Schleife in das Interstitium des Nierenmarks zugrunde. Im Nierenmark kommt es, verstärkt durch eine außerordentlich geringe Markdurchblutung, zu einer hypertonen Na^+ -Anreicherung, die zugleich die entgegengesetzt strömende Flüssigkeit im absteigenden Schleifenschenkel durch Wasseraustritt und Natriumeintritt hypertoner werden läßt. Durch die entgegengesetzte Strömungsrichtung in beiden Schenkeln wird die Wirkung all dieser Einzeleffekte multipliziert. Daraus resultiert eine von der Basis zum Scheitel der Henleschen Schleifen zunehmende, an der Papillenspitze maximale Hypertonizität, die in allen Strukturen des Nierenmarkgewebes (Zellen, Interstitium, Henlesche Schleifen, Markkapillaren, Sammelrohre) nachweisbar und die zu ca. zwei Dritteln durch NaCl und zu ca. einem Drittel durch Harnstoff bedingt ist. Dieser Konzentrations-effekt ist als Phase I der Harnkonzentrierung nur vorübergehend. Am Ende der wasserimpermeablen aufsteigenden Schleifenschenkel tritt infolge des Natriumabtransportes ins Markgewebe regelmäßig eine hypotone Flüssigkeit in die distalen Tubuli contorti über, und zwar so lange, bis die Isotonizität mit dem Plasma wiederhergestellt ist und das Volumen weiter reduziert wird. Diese Phase II der Harnkonzentrierung steht unter Einwirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) des Hypophysenhinterlappens, das die relativ wasserundurchlässige distale Tubuluswand wasserpermeabel macht. Wird also im Durstzustand oder infolge Hypovolämie vermehrt ADH ausgeschüttet, dann diffundiert unter seiner Wirkung so lange "osmotisch freies" Wasser aus der hypotonen Tubulusflüssigkeit in das umgebende Nierenrindengewebe ab, bis auch im Tubulusinneren die Isotonizität wiederhergestellt ist. Dies ist bei der Ratte etwa in der Mitte des distalen Tubulus der Fall (Gottschalk und Mylle (9)). Es tritt nun eine Flüssigkeit in die Sammelrohre über, die im Volumen weiterhin reduziert ist. Hier erst erfolgt als Phase III die endgültige Harnkonzentrierung zur Hypertonizität beim Durchtritt der Sammelrohre durch das hypertone Nierenmarkgewebe bis zur Mündung auf der Papil-

lenspitze; denn das Wasser diffundiert entsprechend dem osmotischen Konzentrationsgefalle so lange passiv und im Überschuß zu den Harnsoluta aus den Sammelrohren in das hypertone Nierenmark zurück, bis Konzentrationsgleichheit zwischen diesem und der Sammelrohrflüssigkeit auf der Papillenspitze besteht. Die Wandpermeabilität für Wasser wird an den Sammelrohren wahrscheinlich ebenso wie am distalen Tubulus contortus durch ADH erhöht. Die terminale Harnkonzentrierung zur Hypertonizität in den Sammelrohren basiert somit letztlich auf der präterminalen Konzentrierung des Nierenmarkgewebes durch das Gegenstromsystem der Henleschen Schleifen. Sie erreicht ihr Maximum ebenso wie die medulläre Gewebshypertonizität auf der Papillenspitze, wo die Sammelrohre in das Nierenbecken einmünden.

C. PRÜFUNG DER NIERENFUNKTION

I. Clearance-Methoden

Besonders wichtige Nierenfunktionsprüfungen sind die Clearance-Methoden, die auf der heute weitgehend anerkannten Filtrations-, Rückresorptions- und Sekretionstheorie der Nierenleistung beruhen. Unter Clearance versteht man definitionsgemäß diejenige Plasmamenge, die beim Durchfluß durch die Niere in einer Minute vollständig von der betreffenden harnpflichtigen Substanz befreit wird. Zweckmäßigerweise wählt man Testsubstanzen mit einfachem Ausscheidungsmechanismus und zwar solche, die nur glomerulär filtriert werden, und solche, die bei einmaligem Durchgang durch die Niere vollständig sowohl filtriert wie tubulär sezerniert werden. Der Volumenwert, durch den die Clearance ausgedrückt wird, ist durch folgende Gleichung zu berechnen:

$$C = \frac{U \cdot V}{P} \left[\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right]$$

(C = Clearance, U = Konzentration der Testsubstanz im Urin, V = Urinmenge pro Minute, P = Konzentration der Testsubstanz im Plasma).

Folgende Clearance-Methoden geben über die Glomerulumfiltratmenge, Durchblutungsgröße, maximale Rückresorptions- und Ausscheidungsleistung der Tubuli ein diagnostisch und prognostisch brauchbares Bild:

a) Prüfung der glomerulären Filtration

Zur Prüfung der glomerulären Filtration sind nur solche Substanzen geeignet, die quantitativ die Glomerulummembran passieren und in den Tubuli zusätzlich weder sezerniert noch rückresorbiert werden, wie z. B. Inulin und Natriumthiosulfat. Die vom Urin ausgeschiedene Menge (U · V) einer derartigen Substanz, dividiert durch den Plasmaspiegel P, entspricht daher dem Glomerulumfiltrat und ist bei konstanter Filtergröße proportional der Plasmakonzentration dieser Substanz. Somit ist die Clearance einer solchen Substanz gleich der Glomerulumfiltratmenge, sie beträgt beim gesunden Erwachsenen ca. 130 ml/min.

b) Prüfung der effektiven Plasmadurchströmung der Niere

Zur Messung des renalen Plasmadurchflusses dienen Prüfstoffe, die durch Glomerula und Tubuli ausgeschieden werden und deren Ausscheidungsgeschwindigkeit so groß ist, daß keine nennenswerten Mengen die Nieren auf venösem Wege verlassen. Hierfür geeignet sind Perabrodil (Diodrast) und noch besser para-aminohippursäures Natrium (PAH). Unter der Bedingung, daß PAH bei niedriger Blutkonzentration in die Niere gelangt, wird es sofort, d.h. innerhalb einer Zirkulationsperiode, zu etwa 92 % im Urin ausgeschieden. Wenn die PAH-Clearance auch nur 92 % der gesamten die Niere durchströmenden Plasmamenge beträgt, so kann man sie doch dem "effektiven Plasmastrom" durch die Nieren gleichsetzen. Der effektive Plasmadurchfluß beim Gesunden, mit Hilfe der PAH-Clearance bestimmt, beträgt 550-650 ml/min.

c) Prüfung der maximalen tubulären Sekretion

Bei langsamer Steigerung des Blutspiegels einer durch die Tubuli sezernierten Substanz wird zunächst ihre Harnausscheidung gleichfalls ansteigen. Von einer bestimmten Blutspiegelhöhe an läßt sich jedoch eine weitere Steigerung der Ausscheidung nicht erreichen, weil die Tubuli abgesättigt sind, d.h. nichts mehr vom Blut aufnehmen und sezernieren können. Von diesem Zeitpunkt an bleibt die Menge im Endharn konstant, da auch die Glomerulumfiltration konstant bleibt. Diese Menge in mg/min gibt ein Maß für die maximale Ausscheidungsfähigkeit der Tubuli an, wenn diejenige Substanzmenge mit Hilfe der Inulin-Clearance subtrahiert wird, die schon durch die Glomerula filtriert wurde und somit nicht einem tubulären Transport unterlag. Als Testsubstanz für die maximale Tubulussekretionsfähigkeit T_m kann PAH benutzt werden, wenn es hochdosiert zugeführt wird.

Die Berechnung erfolgt nach der Formel

$$T_{m_{PAH}} = (U_{PAH} \cdot V) - k \cdot P_{PAH} \cdot C_{In}$$

(U_{PAH} = Urinkonzentration der PAH in mg-%, V = Harnmenge in ml/min, k = Konstante 0,83 (Anteil des filtrierbaren PAH im Plasma), P_{PAH} = Plasmakonzentration der PAH in mg-%, C_{In} = Wert der Inulin-Clearance).

d) Prüfung der maximalen tubulären Rückresorption

Das gleiche Prinzip wie bei der maximalen tubulären Sekretion läßt sich auch auf die Berechnung der Reabsorptionsfähigkeit der Tubuli mit Hilfe der Glucose anwenden. Unter physiologischen Bedingungen wird Glucose in der Niere nahezu vollständig rückresorbiert. Wird infolge Hyperglykämie die Rückresorptionskapazität der Tubulusepithelien überschritten, kommt es zur Glykosurie.

Die maximale Rückresorption berechnet man nach der Formel

$$Tm_G = P_G \cdot C_{In} - U_G \cdot V$$

(Tm_G = maximale tubuläre Rückresorption für Glucose, P_G = Plasmaspiegel der Glucose in mg-%, C_{In} = Inulin-Clearance in ml/min, U_G = Urinkonzentration der Glucose in mg-%, V = Harnmenge in ml/min.

e) Vereinfachte Clearance-Methode

Zum Zwecke der Vereinfachung der eben beschriebenen, exakten Clearance-Methoden wird unter anderem die kombinierte Inulin-PAH-Clearance bei abfallendem Plasmaspiegel angewandt. Als Testsubstanz wird Inulin zur Prüfung der glomerulären Funktion und PAH zur Prüfung der Gesamtplasmadurchströmung gewählt. Die Ungenauigkeit der Ergebnisse macht sie jedoch für wissenschaftliche Fragestellungen ungeeignet.

II. Prüfung des Verdünnungs- und Konzentrationsvermögens

Einen wertvollen Einblick in die Verdünnungs- und Konzentrationsleistung der Niere erhält man nach Volhard (17) dadurch, daß man durch Wahl geeigneter physiologischer Bedingungen die Niere zur Höchstleistung bringt.

a) Wasserversuch:

Nach Entleerung der Blase nimmt der nüchterne Patient 1,5 l Flüssigkeit inner-

halb einer halben Stunde zu sich und entleert in den nächsten 4 Stunden halbstündlich Urin. Menge und spezifisches Gewicht der einzelnen Urinportionen werden gemessen. Normales Verdünnungsvermögen der Niere liegt vor, wenn

1. das spezifische Gewicht des Harns auf minimale Werte absinkt (1001-1003),
2. die größten Einzelportionen (etwa 400 ml) bald nach Versuchsbeginn, zumindest in der ersten Versuchshälfte, entleert werden,
3. mehr als die Hälfte der zugeführten Flüssigkeitsmenge in den ersten zwei Stunden ausgeschieden wird und
4. nach 4 Stunden die aufgenommene Flüssigkeit (oder etwas mehr) wieder abgegeben worden ist.

Bei Niereninsuffizienz wird die zugeführte Flüssigkeit in 4 Stunden nicht restlos ausgeschieden. Die einzelnen Halbstundenportionen fallen nicht mehr so verschieden groß aus wie beim Gesunden; die größte Halbstundenportion ist größer als die in der Norm und das spezifische Gewicht erreicht nicht mehr die tiefen Werte.

Der Wasserversuch wird jedoch in der Praxis wenig angewandt, weil er zu viele Störfaktoren enthält und außerdem kontraindiziert ist bei akut oligurischen Nephropathien, sowie bei bestehender Herzinsuffizienz, bei Neigung zu Asthma cardiacum. Der Test ist durch extrarenale Faktoren, soweit sie die renale Wasserelimination beeinflussen, wie Ödeme, Höhlenergüsse jeglicher Genese, Hepatitis, dekompensierte Lebercirrhose, Diarrhoe, Endokrinopathien, störfähig und stellt daher keine spezifische Nierenfunktionsprobe dar.

b) Konzentrationsversuch:

Bis in die jüngste Zeit wird der Volhardsche Konzentrationsversuch in der Klinik als Routineuntersuchung durchgeführt. Er ist Indikator für die distal-tubuläre Funktion der Niere. Der Patient darf 12 Stunden weder essen noch trinken. Anschließend wird die Harnblase entleert, sowie Menge und spezifisches Gewicht des Urins bestimmt. Der Patient hat Bettruhe zu halten und bekommt die nächsten Stunden nur Trockenkost. Jede zweite Stunde soll Urin abgegeben und dessen spezifisches Gewicht gemessen werden. Die gesunde Niere vermag den endgültigen Harn bis

zu einem spezifischen Gewicht von 1030 (manchmal bis zu 1032-1035) zu konzentrieren. Der Gesunde erreicht dieses spezifische Gewicht meist vor Ablauf eines halben Tages, anderenfalls muß der Konzentrationsversuch über mindestens 12 Stunden ausgedehnt werden.

In den USA wird der Test oft in abgewandelter Form angewandt. Es wird mehrere Tage lang bis zum Versuchsbeginn eine standardisierte Kost gegeben. Der Versuch selbst wird neben dem obligatorischen Flüssigkeitsstopp mit subcutaner Injektion von ADH eingeleitet.

Im Gegensatz zu seiner verbreiteten Anwendung ist die Aussagefähigkeit des Konzentrationsversuches im Rahmen einer differenzierten nephrologischen Diagnostik verhältnismäßig gering. Einer der Gründe hierfür sind methodische Fehlerquellen, die nur zum Teil vermeidbar sind. So ist z. B. die Ablesegenauigkeit der üblichen kleinen Urometer gering, zumal, wenn das spezifische Gewicht an sehr kleinen Urinmengen bestimmt wird. Sodann werden die nötigen Korrekturen auf Urintemperatur, Eiweiß und Zuckergehalt, die Ausscheidung vorher verabfolgter Substanzen mit hohem spezifischem Gewicht, wie Röntgen-Kontrastmittel, Inulin, PAH u. a., und die Fehler durch Wandadhäsion des Urometers vom ausführenden Personal oft nur ungenügend berücksichtigt. Die Durchführung des Versuches ist sehr von der Mitarbeit des Patienten abhängig, was z. B. in der Gutachtenpraxis weitreichende Folgen haben kann. Weitere Störungen für die Versuchsdurchführung können sich während der Ausschwemmung von Ödemen, bei Harnentleerungsstörungen mit Restharn oder bei Hydronephrosen ergeben. Überdies ist bei Azotämie bzw. Niereninsuffizienz ein Durstversuch kontraindiziert. Ein weiterer wichtiger Einwand liegt darin, daß das spezifische Harngewicht nur ein approximatives Maß für die osmotische Harnkonzentration und damit für die osmotische Konzentrationsleistung der Niere darstellt.

Aber auch ein korrekt durchgeführter Konzentrationsversuch sagt nichts darüber aus, welche der an der Harnkonzentrierung beteiligten Mechanismen im Nierenmark gestört sind bzw. ob der primäre Defekt außerhalb des Harnkonzentrierungsmechanismus oder sogar extrarenal zu suchen ist. Derartige Störungen können sowohl durch renale wie extrarenale Erkrankungen, durch eine Herabsetzung des Natriumtransportes im Gegenstromsystem (Phasen I und II) oder der tubulären ADH-Empfindlichkeit (Phase II) bedingt sein.

Damit gestattet der Konzentrationsversuch nach Volhard, dessen Konzeption auf der Annahme eines einphasisch in den distalen Tubuli ablaufenden Konzentrie-

rungsvorganges basiert, lediglich eine qualitative und summarische Erfassung größerer Konzentrationsstörungen. Er eignet sich also als orientierende Probe, erfaßt aber weder feinere Defekte, noch trägt er zur Differenzierung der jeweiligen Störung bei.

Es läßt sich somit lediglich sagen, daß das Erreichen eines normalen spezifischen Gewichtes von 1026 (Bock-Krecke 18; Kleinschmidt-Hänze 19) im Durstversuch einen schwerwiegenden Parenchymuntergang unwahrscheinlich macht. Außerdem kann ferner nur festgestellt werden, daß eine Isosthenurie oder ausgeprägte Hyposthenurie bei gleichzeitiger Azotämie bzw. Niereninsuffizienz für einen schweren, reversiblen (z. B. Schockniere) oder irreversiblen Parenchymschaden, wie z. B. bei den Schrumpfnierenerkrankungen, spricht. Eine Asthenurie schließlich ist beweisend für das Vorliegen eines Diabetes insipidus bzw. diabetes-insipidusähnlicher Bilder, wie sie unter dem Bild einer "wasser verlierenden Nephritis" (Roussak-Oleesky 20) vorkommen.

III. ADH-Test mit Tonephin oder Pitressin

Zur Beurteilung des Konzentrationsvermögens und zur Erkennung seiner Störungen steht ein weiteres qualitatives Verfahren zur Verfügung, der ADH-Test mit Tonephin oder Pitressin. Er ist jedoch nur zum Nachweis eines Diabetes insipidus bzw. zur Unterscheidung seiner zentralen und seiner nephrogenen Form indiziert. Bei ersterer fehlt eine ADH-Ausschüttung aus der Neuro-Hypophyse, so daß die ADH-Substitution zur Ausscheidung eines hypertonen Urins führt; bei letzterer ist der distale Tubulus gegenüber ADH unempfindlich, so daß der Harn auch nach ADH-Gaben hypoton bleibt.

D. FRAGESTELLUNG DER ARBEIT

Bei den bisher verfügbaren und in Abschnitt C teilweise erörterten Nierenfunktionsprüfungen handelt es sich, wie z.B. bei den Clearance-Methoden, um quantitative Untersuchungen einzelner Nierenpartialfunktionen oder, wie z.B. bei der Bestimmung des spezifischen Harngewichtes im Durstversuch, um qualitative Funktionsproben.

In der vorliegenden Arbeit werden die Möglichkeiten zu einer quantitativen Analyse der harnkonzentrierenden Mechanismen beim Menschen im Hinblick auf ihre methodische Durchführung untersucht. Sie bieten die Möglichkeit einer Quantifizierung von Konzentrierdefekten und ihrer Differenzierung in Störungen der distal-tubulären ADH-Empfindlichkeit (Störung der Phase II) und Störungen in der Funktion der medullären Gegenstromsysteme (Störung der Phase I).

Durch die bisher von Buchhorn und Mitarbeitern (21-23) durchgeführten Untersuchungen ließ sich zeigen, daß sich mittels osmotischer Diurese nicht nur die tierexperimentellen Befunde über die Harnkonzentrierung auch am Menschen bestätigen lassen, sondern daß sich die Methode der osmotischen Diurese auch zur Analyse klinischer Störungen der Harnkonzentrierung eignet. Die bisher benutzte Methodik war jedoch für die Routine-Diagnostik zu aufwendig und weiterhin dadurch belastet, daß sie die Einführung eines Dauerkatheters in die Blase erforderte.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Möglichkeiten einer methodischen Vereinfachung bei der Prüfung der konzentrativen Nierenleistung mittels osmotischer Diurese unter klinischen Bedingungen zu prüfen. Insbesondere sollte die Methodik so vereinfacht werden, daß die Dauerkatheterisierung der Harnblase durch spontane Blasenentleerung während des Harnsammelns trotz kurzer Clearance-Perioden ersetzt werden konnte, um die Belästigung und Gefährdung der Patienten seitens eines mehrstündig verbleibenden Dauerkatheters zu umgehen. Es gelang nach Erprobung mehrerer Modifikationen schließlich eine Versuchsdurchführung zu entwickeln, die diese Zielsetzung erfüllt.

E. UNTERSUCHUNG DER KONZENTRATIVEN NIERENLEISTUNG MITTELS OSMOTISCHER DIURESE BEIM MENSCHEN

Eine osmotische Diurese kommt zustande, wenn

1. die Menge der glomerulär filtrierte, osmotisch wirksamen Harnfixa, wie Harnstoff, Elektrolyte, Zucker u. a., über die tubuläre Rückresorptionsfähigkeit hinaus erhöht wird (z. B. beim glykosurischen Diabetes mellitus),
2. tubulär nicht rückresorbierbare Substanzen, wie z. B. Mannit, in größeren Mengen infundiert und glomerulär filtrierte werden,
3. die Rückresorption osmotisch aktiver Harnfixa durch Osmotika gehemmt wird.

Da diese Soluta und das isotone Wasservolumen im proximalen Tubulus gar nicht oder nur wenig rückresorbiert werden, kommt es zum Einstrom großer isotoner Flüssigkeitsmengen in das tubuläre Gegenstromsystem der Henleschen Schleifen.

Bei osmotischer Diurese nimmt die Harnkonzentration oberhalb einer Mindestdurchflußgeschwindigkeit ab (Kuhn - Rame l 24), so daß das spezifische Harngewicht sich mit steigendem Harnfluß inner mehr der Blutisotonie nähert. Dieses Absinken der Harnkonzentrierung bei osmotischer Diurese, eine physikalische Konsequenz des Gegenstromprinzips, ist abhängig von der konzentrativen Kapazität des tubulären Gegenstromsystems bzw. der ihm zugrundeliegenden treibenden Kraft des Natriumtransportes (ξ).

$$\text{osmot. U/P} \leq \frac{1}{1 - \xi \frac{V_1}{V_2}}$$

(ξ = treibende Kraft des aktiven Ionentransportes, V_1 = Einstromvolumen der Henleschen Schleifen, V_2 = Einstromvolumen der Sammelrohre).

Die konzentrative Leistung des Gegenstromsystems manifestiert sich quantitativ faßbar u. a. in der Nettowassermenge, die maximal aus den Sammelrohren in das hypertone Nierenmark zurückdiffundiert. Diese nimmt oberhalb einer bestimmten Diuresegröße von etwa 12 ml/min unter den Bedingungen der Mannitdiurese einen konstanten Wert an und wird als maximale Nettowasserrückdiffusion $Tm_{H_2O}^C$ bezeichnet. Unter osmotischer Diurese, z. B. mit Mannit, beträgt

ihr Normalwert 4,5-7,0 ml/min, entsprechend etwa 5,5 % des gleichzeitig gebildeten Glomerulumfiltrates (Buchborn 25).

Die Bestimmung von $Tm_{H_2O}^C$ geschieht auf folgende Weise: Tritt bei regelrechter ADH-Wirkung eine H_2O isotone Flüssigkeit aus dem distalen Tubulus in die Sammelrohre über, so verliert sie durch Rückdiffusion ins Mark eine bestimmte Menge osmotisch freien Wassers. Diese aus den Sammelrohren maximal zurückdiffundierte Wassermenge müßte dem ausgeschiedenen Endharn wieder zugesetzt werden, um ihn isoton zu machen. Sie ergibt sich somit als Differenz aus dem ausgeschiedenen hypertonen Harnvolumen (V) und demjenigen Volumen, in dem sich die gleichzeitig ausgeschiedenen Harnfixa wieder isoton lösen ließen (C_{osm}).

Die Formel lautet also

$$Tm_{H_2O}^C = C_{osm} \cdot V.$$

I. Methodik

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 37 (28 männlichen und 9 weiblichen) stationären Patienten im Durchschnittsalter von 34 Jahren durchgeführt. Hiervon waren 15 Personen nieren-, kreislauf- und stoffwechselgesund, bei den übrigen handelte es sich um Fälle von Cystopyelitis, Pyelonephritis, pyelonephritischer Schrumpfniere, Glomerulonephritis, akutem Nierenversagen, Cystennieren, maligner Nephrosklerose, Zustand nach Nephrektomie, aberrierendem Nierengefäß, Hypertonie und Hypotonie.

Die Versuchspersonen blieben vom vorhergehenden Abend an bis auf ein leichtes eiweißarmes Frühstück nüchtern. Anschließend wurden 2 Tabletten Doryl (= 2 x 0,00025 g Carbachol) gegeben, um das Auftreten von Blasenentleerungsverzögerungen weitgehend auszuschalten. Die Untersuchungen wurden jeweils morgens zwischen 8.00 und 8.30 Uhr begonnen. Die Durchführung entsprach im wesentlichen der Methodik von Baldwin (26).

Um eine forcierte osmotische Diurese zu erzeugen, wurde eine intravenöse Dauerinfusion von 16 ml/min einer 10-%igen hypertonen Mannitlösung angelegt. Die

Der Patient kam 20 Minuten nach Infusionsbeginn mit etwa 10 ml/min/1/2 TB m² im Gang und erreichte nach 1 1/2 Stunden mit 14-23 ml/min/1,73 m² seinen Harnspitzenwert. Der Kammerstrom wurde 1 ml/kg bid ADH (Dionephron-Hoechst) zugesetzt, um eine maximale ADH-Wirkung im distalen Nephron zu gewährleisten. Außerdem wurde zusätzlich eine Ampulle (Ampiox) = 2 ml Dihydrochlorotriazolidin zu den ersten 100 ml Mannitol hinzugegeben, um die Niere zu vergrößern, nachdem eine erste Fällung der $\text{TC}_{\text{H}_2\text{O}}$ -Werte unter Mannitldiurese durch Calomel zu 100% nur zu 50% ausgeschwefelt werden war (Schöden und Anhalt-Walke 27).

Der Harn wurde von den Patienten spontan unter genauer Zeitnahme entleert. Die Harnammelperioden zur Bestimmung von U_{Osm} bzw. $\text{TC}_{\text{H}_2\text{O}}$ betragen im Durchschnitt 2-15 Minuten. Insgesamt wurden U_{Osm} und $\text{TC}_{\text{H}_2\text{O}}$ einer Unter- und 1-3 getrennte Osmolalitäts-Perioden gemessen. Maximalwerte für $\text{TC}_{\text{H}_2\text{O}}$ wurden ab der zweiten, manchmal auch schon nach der ersten Sammelperiode erreicht.

Wesentliche subjektive Beschwerden traten bei auf geringes Durst gegen Ende der ersten und zweiten Diurese auf. Die Mannitol-Lösung wurde relativ vertragen, jedoch jedoch die Lärmempfindlichkeit von Blasenpumpen nicht ausgeschlossen werden. So trat gegen Ende des Versuches ein leibhaftig Schwindelgefühl auf, das jedoch höchstens eine halbe Stunde anhielt.

Der Durstgefühl nach der Infusion wird erklärt durch die forcierte Flüssigkeitsaufnahme und die interzelluläre Entwässerung. Nach Untersuchungen von Buchtemper und der Be-Hörigkeits im Serum während der Mannitldiurese durchschnitten im Blut 3 mmol/l, dass tritt eine spontane Normalisierung schon wenige Stunden später wieder ein. Trotzdem wurde den Patienten nach den Versuchen eine kalte Kiste zum Mittagessen gegeben.

Die Bestimmung der Harn- und Serumosmolalität erfolgte kryoskopisch mittels Fiske-Osmometer:

$$\text{U}_{\text{Osm}} \text{ bzw. } \text{P}_{\text{Osm}} \left[\text{mOsm/l} \right] = \frac{\Delta^{\circ}\text{C}}{1,86} \cdot 1000$$

($\Delta^{\circ}\text{C}$ = Gefrierpunktniedrigung).

Die Werte für C_{osm} wurden nach der Formel

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}} \cdot V}{P_{\text{osm}}} \quad \text{ermittelt und}$$

diese Untersuchungsergebnisse in die Ausgangsformel

$$Tm_{\text{H}_2\text{O}}^c = C_{\text{osm}} \cdot V \quad \text{eingesetzt.}$$

Um eine umständliche Berechnung zu vermeiden, wird die Gleichung folgendermaßen umgeformt:

$$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} = 1 + \frac{Tm_{\text{H}_2\text{O}}^c}{V}$$

Trägt man die Versuchsergebnisse anhand dieser Formel graphisch auf, so erhält man durch Variation eine Schar von Hyperbeln, die man durch Logarithmieren in Geraden transformiert:

$$10 \log \left(\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} - 1 \right) = 10 \log Tm_{\text{H}_2\text{O}}^c - 10 \log V.$$

Zur Vereinfachung der Auswertung zeichnet man ein Diagramm, woraus dann unmittelbar $Tm_{\text{H}_2\text{O}}^c$ abgelesen werden kann. Auf der einen Seite wird der osmotische U/P - H_2O Quotient, von dem 1 subtrahiert wird, abgetragen und auf der anderen Seite das gleichzeitige Harnzeit-Volumen (V). Störungen der Phase III dokumentieren sich nun lediglich in einer Parallelverschiebung der Geraden und lassen sich aus deren Ausmaß auch quantitativ beurteilen (Abbildungen 1-5).

II. Versuchsergebnisse

Bei den ersten 10 Versuchen wurde nur Mannit infundiert, ein Stoff, der von der Niere weder resorbiert noch sezerniert wird. Die Versuchsergebnisse waren jedoch bei Spontanentleerung des Harns zunächst nicht zu verwerten, d. h. nicht in eine

verwertbare graphische Form zu bringen. Die maximale Wasserrückdiffusion $T_c H_2O$, die normalerweise bei ein und demselben Versuch in den einzelnen Sammelperioden immer annähernd gleiche Werte erwarten läßt (Buchborn und Mitarbeiter), zeigte in einem Fall Schwankungen bis zu 13,8 ml/min!

Diese eindeutig falschen $T_c H_2O$ -Werte kamen zustande, weil die Patienten bei den einzelnen Sammel- H_2O perioden die Blase spontan nicht völlig entleerten, sondern einen Restharn zurückhielten, der manchmal 300 bis 400 ml betrug.

Bei 3 Patienten mußten die Versuche nach 1 1/2 Stunden abgebrochen werden, da sie bis dahin überhaupt noch keinen Urin ausgeschieden hatten, obwohl ihnen 1200 ml Mannit infundiert worden waren.

In beiden Fällen, d. h. sowohl bei den Patienten, die gar nicht ausschieden, als auch bei denen, die nur teilweise ausschieden, lag die Ursache in erster Linie an psychisch bedingten neurogenen Blasenspasmen (Tab. 1-7), d. h. an ungeeigneter Methodik.

Tab. 1-7: Harnzeitvolumen, osmot. U/P und maximale Wasserrückdiffusion in verschiedenen Sammelperioden bei 7 Patienten, denen nur Mannit infundiert wurde.

Tab. 1: 32jährige Patientin mit konstitutioneller Hypotonie
Infusion: 13 ml/min
Endogene Kreatinin-Clearance: 38 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T_c H_2O$	$T_m^c H_2O$
1.	0,95	1,39	0,37	
2.	0,99	1,35	0,35	
3.	24,3	1,24	5,8	1,46
4.	2,98	1,15	0,34	
5.	3,25	1,14	0,45	

Tab. 2: 62jährige Patientin mit Colitis und Colondilation
 Infusion: 18 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 52 ml/min/ 1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T^c_{H_2O}$	$T^c_{H_2O}$
1.	1,0	1,2	0,2	1,0
2.	2,6	1,26	0,7	
3.	6,2	1,2	1,3	
4.	14,2	1,6	2,3	
5.	4,1	1,16	0,7	

Tab. 3: 18jähriger Patient mit essentiellern Hypertonus
 Infusion: 15 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 138 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T^c_{H_2O}$	$T^c_{H_2O}$
1.	8,9	1,5	4,45	4,48
2.	9,6	1,44	4,21	
3.	11,5	1,39	4,49	
4.	12,7	1,36	4,58	
5.	13,7	1,34	4,65	

Tab. 4:

24jährige Patientin mit vegetativer Dystonie

Infusion: 15 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 82 ml/min/1,73 m²

Konzentrationsversuch: Max. spez. Gew. 1028

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
1.	10,4	1,52	4,82	
2.	1,73	1,09	0,16	
3.	30,8	1,42	12,9	8,54
4.	15,1	1,32	4,8	
5.	28,6	1,7	20,0	

Tab. 5:

37jähriger Patient mit essentiellern Hypertonus

Infusion: 14 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 95 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
1.	5,65	2,0	5,66	
2.	6,2	1,89	5,45	
3.	7,7	1,79	6,0	
4.	8,0	1,77	6,2	6,07
5.	9,1	1,68	6,2	
6.	10,6	1,65	6,9	

Tab. 6: 27jährige Patientin nach Schwangerschaftstoxikose
 Infusion: 14 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 103 ml/min/1,73 m²
 Konzentrationsversuch: Max. spez. Gew. 1032

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}}$	$T_{\text{m}_{\text{H}_2\text{O}}}^{\text{c}}$
1.	8,3	1,68	5,6	6,0
2.	9,2	1,61	5,6	
3.	12,7	1,48	6,0	
4.	14,8	1,41	6,1	
5.	17,2	1,39	6,7	

Tab. 7: 36jähriger Patient mit pyelonephritischer Schrumpfniere
 Infusion: 16 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 68 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}}$	$T_{\text{m}_{\text{H}_2\text{O}}}^{\text{c}}$
1.	7,47	1,26	9,41	1,57
2.	9,1	1,18	10,74	
3.	10,97	1,14	12,5	
4.	12,98	1,11	14,4	
5.	15,8	1,08	17,1	

Um die Versuchsstörung durch derartige neurogene Blasenspasmen weitgehend auszuschließen, wurden den Patienten daher eine halbe Stunde vor Versuchsbeginn 2 Tabletten Doryl gegeben. Die Diurese kam hiermit nach einer halben Stunde in Gang und die Patienten schieden ohne Schwierigkeiten regelmäßig alle 10 Minuten eine Urinmenge aus, die von Sammelperiode zu Sammelperiode zunahm. Eine Restharmenge, die ins Gewicht fiel, wurde nicht zurückbehalten.

Der einzige Nachteil blieb ein relativ geringes Harnzeitvolumen, da die Patienten nur durchschnittlich etwa 100 ml pro Sammelperiode ausschieden. Das erschwerte eine genügend genaue Berechnung und graphische Aufzeichnung (Tab. 8-11).

Tab. 8-11: Harnzeitvolumen, osmolares U/P und maximale Wasserrückdiffusion in verschiedenen Sammelperioden bei 4 Patienten, denen vor der Mannitol-Infusion Doryl gegeben wurde.

Tab. 8: 34-jähriger Patient mit chronischer Glomerulonephritis
 Infusion: 15 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 66 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{c_{H_2O}}$	$T_{m_{H_2O}}^c$
2.	7,0	1,21	1,5	
3.	7,1	1,18	1,3	
4.	9,5	1,16	1,5	1,42
5.	9,6	1,15	1,4	
6.	10,3	1,14	1,4	

Tab. 9:

21jähriger Patient mit hämolytischer Anämie

Infusion: 15 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 96 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T^c_{H_2O}$	$T^c_{m_{H_2O}}$
2.	7,5	1,67	5,0	
3.	8,6	1,62	5,3	
4.	10,0	1,56	5,6	5,5
5.	11,0	1,52	5,7	

Tab. 10:

34jähriger Patient mit Bronchitis

Infusion: 16 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 116 ml/min/1,73 m²

Samme1- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T^c_{H_2O}$	$T^c_{m_{H_2O}}$
1.	7,3	1,79	5,8	
2.	8,45	1,71	6,0	
3.	9,5	1,63	6,0	
4.	9,9	1,62	6,1	6,1
5.	10,8	1,59	6,4	
6.	10,7	1,57	6,3	

Tab. 11: 44-jähriger Patient mit Zentralarterien-Thrombose
 Infusion: 15 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 63 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
2.	9,7	1,66	6,4	
3.	9,8	1,58	5,7	
4.	10,9	1,54	5,9	5,9
5.	10,4	1,53	5,5	

Um die Diurese weiter zu vergrößern, wurden den ersten 1000 ml Mannit 50 mg Hydrochlorothiazid (Esidrix) zugesetzt. Dadurch schieden die Patienten in den einzelnen Sammelperioden durchschnittlich 50 ml Urin mehr aus, und es wurden schon in den ersten Sammelperioden maximale Werte für Tc_{H_2O} erreicht. (Tab. 12-33).

Tab. 12-33: Harnzeitvolumen, osmot. U/P und maximale Wasserrückdiffusion in verschiedenen Sammelperioden bei 22 Patienten, denen vor Versuchsbeginn Doryl gegeben und der Mannitol-Infusion Esidrix zugesetzt wurde.

Tab. 12: 36-jähriger Patient mit maligner Nephrosklerose
 Infusion: 16 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 74 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
1.	8,7	1,27	2,4	
2.	9,3	1,245	2,3	
3.	9,8	1,21	2,1	
4.	12,6	1,16	2,0	2,06
5.	15,0	1,13	1,95	
6.	17,4	1,09	1,6	

Tab. 13: 34-jähriger Patient mit chronischer Glomerulonephritis
 Infusion: 16 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 80 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T_{c_{H_2O}}$	$T_{m_{H_2O}}^c$
2.	7,7	1,37	2,85	
3.	9,8	1,3	2,9	
4.	11,35	1,28	3,15	3,1
5.	13,5	1,26	3,5	

Tab. 14: 44-jähriger Patient mit Granulomatose der Leber
 Infusion: 16 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 145 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T_{c_{H_2O}}$	$T_{m_{H_2O}}^c$
1.	13,7	1,38	5,2	
2.	16,2	1,34	5,5	
3.	16,4	1,31	5,1	5,07
4.	16,0	1,3	4,8	
5.	17,5	1,27	4,75	

Tab. 15:

25jährige Patientin mit Cystopyelitis

Infusion: 18 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 94 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
2.	15,0	1,45	6,75	
3.	15,9	1,36	5,7	
4.	22,5	1,28	6,3	6,15
5.	22,75	1,26	5,85	

Tab. 16:

22jährige Patientin mit aberrierendem Nierengefäß

Infusion: 18 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 116 ml/min/1,73 m²

Konzentrationsversuch: Max. spez. Gew. 1027

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
2.	14,9	1,44	6,6	
3.	17,0	1,4	6,8	
4.	20,0	1,35	7,8	7,1
5.	23,3	1,33	7,7	
6.	22,9	1,32	7,3	

Tab. 17: 30-jähriger Patient mit chronischer Glomerulonephritis
 Infusion: 18 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 60 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
2.	14,4	1,16	2,3	
3.	14,4	1,15	2,2	
4.	14,5	1,15	2,2	2,24
5.	15,5	1,145	2,2	
6.	16,1	1,145	2,3	

Tab. 18: 61-jähriger Patient mit Bronchial-Malignom
 Infusion: 16 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 85 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
2.	16,0	1,17	2,7	
3.	20,2	1,14	2,8	
4.	20,5	1,13	2,7	2,73
5.	20,9	1,13	2,7	

Tab. 19: 15jähriger Patient mit chronischer Glomerulonephritis
 Infusion: 14 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 131 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$	$T_{\text{m}}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$
1.	11,8	1,3	3,5	
2.	12,8	1,27	3,5	
3.	14,3	1,27	3,7	3,58
4.	14,5	1,25	3,6	

Tab. 20: 26jähriger Patient mit vegetativer Dystonie
 Infusion: 18 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 96 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$	$T_{\text{m}}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$
2.	15,5	1,27	4,5	
3.	16,8	1,25	4,2	
4.	18,6	1,23	4,3	4,4
5.	19,4	1,23	4,5	
6.	19,5	1,22	4,5	

Tab. 21: 38-jährige Patientin mit akuter Pyelonephritis
 Infusion: 18 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 97 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
1.	12,6	1,4	5,0	
2.	13,1	1,38	5,0	
3.	15,4	1,33	5,1	
4.	16,0	1,32	5,1	5,075
5.	16,9	1,3	5,1	
6.	19,65	1,26	5,15	

Tab. 22: 22-jähriger Patient mit essentieller Hypertonie
 Infusion: 16 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 106 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	Tc_{H_2O}	$Tm^c_{H_2O}$
2.	18,8	1,28	5,4	
3.	20,3	1,265	5,4	
4.	21,9	1,245	5,4	5,4
5.	24,7	1,22	5,4	

Tab. 23: 19-jähriger Patient mit orthostatischer Proteinurie
 Infusion: 15 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 123 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}}$	$T_{\text{m}_{\text{H}_2\text{O}}}^{\text{c}}$
2.	12,25	1,485	5,95	
3.	14,6	1,41	6,0	
4.	15,3	1,395	6,0	6,0
5.	15,1	1,4	6,0	

Tab. 24: 24-jährige Patientin mit Cystitis
 Infusion: 15 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 122 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}}$	$T_{\text{m}_{\text{H}_2\text{O}}}^{\text{c}}$
1.	11,9	1,58	6,9	
2.	13,5	1,52	7,0	
3.	13,8	1,49	6,8	6,9
4.	14,7	1,47	6,9	
5.	15,0	1,46	6,9	

Tab. 25: 44jähriger Patient mit chronischer Glomerulonephritis
 Infusion: 19 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 91 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T_{c_{H_2O}}$	$T_{m_{H_2O}}^c$
1.	9,1	1,23	2,1	
2.	10,8	1,19	2,05	
3.	12,3	1,17	2,1	2,07
4.	14,3	1,14	2,0	
5.	18,8	1,11	2,1	

Tab. 26: 25jähriger Patient mit akutem Nierenversagen
 Infusion: 17 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 70 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T_{c_{H_2O}}$	$T_{m_{H_2O}}^c$
2.	13,2	1,27	3,6	
3.	15,0	1,23	3,45	
4.	15,8	1,21	3,3	3,38
5.	18,2	1,18	3,3	
6.	19,1	1,17	3,25	

Tab. 27:

25jähriger Patient, Kontrolluntersuchung

Infusion: 18 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 96 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T^c_{H_2O}$	$T^c_{H_2O}$
2.	15,7	1,24	3,8	3,86
3.	17,6	1,22	3,9	
4.	19,9	1,2	4,1	
5.	20,9	1,18	3,8	
6.	23,3	1,16	3,7	

Tab. 28:

61jähriger Patient, Kontrolluntersuchung

Infusion: 19 ml/min

Endogene Kreatinin-Clearance: 136 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T^c_{H_2O}$	$T^c_{H_2O}$
1.	13,3	1,32	4,3	4,2
2.	15,7	1,26	4,1	
3.	17,5	1,24	4,2	
4.	19,1	1,22	4,2	
5.	23,7	1,18	4,3	

Tab. 29: 43jähriger Patient mit pyelonephritischer Schrumpfniere
 Infusion: 16 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 127 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}}^{\text{H}_2\text{O}}$	$T_{\text{m}}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$
2.	18,9	1,24	4,5	
3.	20,3	1,22	4,5	
4.	22,7	1,2	4,5	4,5
5.	23,8	1,19	4,5	
6.	25,0	1,18	4,5	

Tab. 30: 32jähriger Patient, Kontrolluntersuchung
 Infusion: 17 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 101 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}}^{\text{H}_2\text{O}}$	$T_{\text{m}}^{\text{c}}_{\text{H}_2\text{O}}$
2.	14,6	1,36	5,3	
3.	15,8	1,34	5,4	
4.	16,7	1,32	5,3	5,3
5.	17,5	1,3	5,25	
6.	18,4	1,29	5,3	

Tab. 31: 26jähriger Patient, Kontrolluntersuchung
Infusion: 16 ml/min

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}}$	$T_{\text{m}_{\text{H}_2\text{O}}}^{\text{c}}$
2.	15,7	1,36	5,65	5,56
3.	17,6	1,32	5,6	
4.	19,0	1,29	5,5	
5.	20,25	1,27	5,45	
6.	21,4	1,26	5,6	

Tab. 32: 28jähriger Patient mit Gastroduodenitis
Infusion: 18 ml/min
Endogene Kreatinin-Clearance: 118 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}}$	$T_{\text{c}_{\text{H}_2\text{O}}}$	$T_{\text{m}_{\text{H}_2\text{O}}}^{\text{c}}$
1.	12,5	1,53	6,6	6,62
2.	15,4	1,44	6,8	
3.	17,7	1,38	6,7	
4.	18,1	1,36	6,5	
5.	19,8	1,33	6,5	
6.	20,6	1,32	6,6	

Tab. 33: 53jähriger Patient mit chronischer Pyelonephritis
 Infusion: 17 ml/min
 Endogene Kreatinin-Clearance: 128 ml/min/1,73 m²

Sammel- periode	HZV	$\frac{U_{osm}}{P_{osm}}$	$T_{c_{H_2O}}$	$T_{m_{H_2O}}^c$
2.	13,6	1,51	6,9	
3.	13,7	1,5	6,85	
4.	14,3	1,48	6,9	6,93
5.	14,6	1,48	7,0	
6.	15,0	1,47	7,0	

Die Versuchsergebnisse, die tabellarisch (Tab. 1-7) und graphisch in Abb. 1 dargestellt wurden, sind nicht zu verwerten, da die Patienten unvollständig die Blase entleerten und Restharmengen bis zu 400 ml zurückbehielten.

Erst nachdem den Patienten vor Versuchsbeginn Doryl gegeben und insbesondere nachdem zusätzlich zur Mannit-Infusion Esidrix zugesetzt wurde, konnte ein brauchbares Ergebnis erzielt werden.

Von diesen 29 Versuchen brachten 19 Ergebnisse mit Werten besonders geringer Schwankungsbreite. Die Werte für $T_{c_{H_2O}}$ wichen in den einzelnen Sammelperioden bei ein und demselben Patienten nur um 0,1-0,3 ml/min/1,73 m² voneinander ab, in einigen Fällen war gar keine Schwankung festzustellen (Tab. 8, 10, 17-33).

Die Zusammenstellung der 13 unter osmotischer Diurese untersuchten nierengesunden Normalfälle ergab als Schwankungsbereich für die maximale Wasserrückdiffusionskapazität der Phase III ($T_{m_{H_2O}}^c$) 3,9-7,1 ml/min/1,73 m², als mittlerer Normalwert resultierte hieraus 5,5 ml/min/1,73 m². Bei den restlichen 6 Fällen handelte es sich um Patienten mit chronischer Glomerulonephrie-

tis, akuter Pyelonephritis und akutem Nierenversagen. Hierbei betrugen die $Tm_{H_2O}^c$ -Werte 2,1-3,6 ml/min/1,73 m² und wiesen damit auf eine Störung der H_2O konzentrativen Nierenfunktion hin.

Bei 7 Patienten waren die Versuchsergebnisse mit etwas größerer Schwankungsbreite behaftet, jedoch verwertbar (Tab. 9, 11, 12-16). Die Werte für Tc_{H_2O} wichen hierbei um mehr als 0,4 ml/min/1,73 m² von ihrem mittleren $Tm_{H_2O}^c$ ab. Vier dieser 7 Patienten waren nierengesund, bei den restlichen handelte es sich um Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, maligner Nephrosklerose und Cystopyelitis.

In drei Fällen verlief der Versuch negativ, da die Patienten trotz Dorylgabe nicht spontan ausschieden. Es handelte sich dabei um männliche Patienten, die behaupteten, nicht in eine Flasche Wasser lassen zu können und bei denen auch die endogene Kreatinin-Clearance auf der Station aus ähnlichen Gründen undurchführbar war.

F. DISKUSSION

Untersuchungen von Buchborn und Mitarbeitern haben belegt, daß die konzentrativen Funktionen des distalen Nephrons mittels forcierter osmotischer Diurese quantitativ genauer beurteilt werden können als im Durstversuch und daß dabei gleichzeitig unterschieden werden kann, welche Phasen bzw. Teilfaktoren der Harnkonzentrierung gestört sind.

Ein Nachteil solcher Untersuchungen war, daß zur exakten Diuresemessung in den Clearanceperioden ein Blasendauerkatheter gelegt werden mußte. Trotz Verwendung steriler Einmalkatheter sind Belästigung und Gefahren seitens eines mehrstündig verbleibenden Dauerkatheters nicht zu vernachlässigen. Dabei sind weniger die selten vorkommenden Gefahren eines Katheterkopfabrisses oder des Einführens auf "falsche Wege" gemeint (das beim gewaltsamen Kathetereinführen in die Harnröhre zu Verletzungen der Pars membranacea oder prostatica urethra führen kann), ebensowenig Blasenwandperforationen bei entzündlich und tumorös bedingter Wandschwäche. Die wichtigste Gefahr liegt in Mikroverletzungen und Keimascension, die zu akuter Harnwegsinfektion führen kann. Schon bei einfacher Katheterung ist mit einer Infektionsrate von 2-4 % zu rechnen (Gillespie 28), die trotz Infektionsprophylaxe nur wenig gesenkt werden kann.

Deshalb war es Aufgabe vorliegender Arbeit zu prüfen, ob die konzentriative Nierenleistung mittels osmotischer Diurese ebenso zuverlässig beurteilt werden kann, wenn der Patient spontan Urin läßt.

Grundlage für die Beurteilung der konzentrativen Nierenleistung mittels osmotischer Diurese und für die Erfassung ihrer Störungen in der vom Funktionieren des medullären Gegenstromsystems abhängigen Phase III ist die Tatsache, daß bei konzentrierender Niere osmotisch freies Wasser im Überschuß zu Soluta aus den Sammelrohren so lange ins hypertone Nierenmark zurückdiffundiert, bis Konzentrationsgleichheit zwischen Sammelrohrharn und Marktonizität besteht. Die hierbei pro Minute rückdiffundierende, osmotisch freie Wassermenge Tc_{H_2O} ist nach dem im Einzelnen dargelegten Vorgehen in ml/min meßbar und Tc_{H_2O} nimmt unter den Bedingungen der Mannitdiurese - nicht jedoch unter den Bedingungen jeder osmotischen Diurese! - schließlich ein individuell konstantes Maximum $Tm_{H_2O}^c$ an.

Dieser Wert von $Tm_{H_2O}^c$ ist unter den Untersuchungsbedingungen der osmotischen

Mannitdiurese ein Maß für die maximale konzentrativen Kapazität der medullären Gegenstromsysteme und beträgt nach den in der Literatur vorliegenden Daten beim Nierengesunden zwischen 4,5 und 7,0 ml/min/1,73 m².

Diese Meßwerte von $Tm_{H_2O}^C$ sind konstant, weil sich bei osmotischer Diurese ein von der konzentrativen Kapazität des Systems abhängiges Gleichgewicht einstellt zwischen dem im Überschuß zu Wasser resorbierten NaCl, das im Nierenmark nach dem Haarnadelgegenstromprinzip hyperton angereichert wurde, und dem vom Markkreislauf abtransportierten NaCl.

Die in der vorliegenden Arbeit bei 17 Nieren-, Kreislauf- und stoffwechselgesunden Patienten bei Verzicht auf Blasenkatheterisierung gefundenen Werte für die maximale Wasserrückdiffusionskapazität stimmen mit ihrem Mittelwert für $Tm_{H_2O}^C$ von 5,5 ml/min/1,73 m² mit den Daten der Literatur überein. Hieraus sowie aus den geringen Schwankungen der einzelnen Tc_{H_2O} um den Mittelwert $Tm_{H_2O}^C$ ergibt sich, daß die Beurteilung der konzentrativen Nierenleistung mittels osmotischer Diurese genau so zuverlässig mit spontan entleertem Urin wie mit Katheter-Urin durchgeführt werden kann.

Graphisch dargestellt ergeben die Versuchsergebnisse, auf doppeltlogarithmiertem Papier aufgetragen, parallele Geraden, die normalerweise im Bereich von 3,9-5,1 ml/min/1,73 m² liegen und die eine Steigung von $\alpha = 45^\circ$ haben. Liegen die aus dem Diagramm abgelesenen Werte unter 3,9 ml/min/1,73 m², so besteht eine Störung der Phase III, d.h. die Kapazität der medullären Gegenstromsysteme zur Harnkonzentrierung ist vermindert.

G. ZUSAMMENFASSUNG

Mit der Aufklärung des Haarnadelgegenstromprinzips als Grundlage der Harnkonzentrierung entstand die Frage, inwieweit sich die tierexperimentellen Befunde über die konzentrativen Leistung des Nierenmarks beim Menschen übertragen lassen. Buchborn und Mitarbeiter verglichen die experimentellen Daten mit klinischen Befunden, wie sie insbesondere unter osmotischer Diurese erhoben werden können.

Die vorstehende Arbeit prüft eine durch Verzicht auf Blasenkatheterisierung vereinfachte methodische Durchführung für Untersuchungen mittels osmotischer Diurese zur Beurteilung der konzentrativen Nierenleistung auf ihre Genauigkeit. Die tabellarischen und graphischen Belege zeigen, daß sie trotz Verzicht auf Katheterisierung bei Einhaltung zusätzlicher Bedingungen (Doryl- bzw. Hydrochlorothiazidmedikation zu Versuchsbeginn) eine zuverlässige quantitative Beurteilung für den geringsten Konzentrations-Nierenleistung gestattet. Die Anwendung eines Diagramms erspart dabei weiterhin umständliche Berechnungen und adaptiert so die klinische Untersuchungsmethodik mehr an die Bedürfnisse der Routinediagnostik.

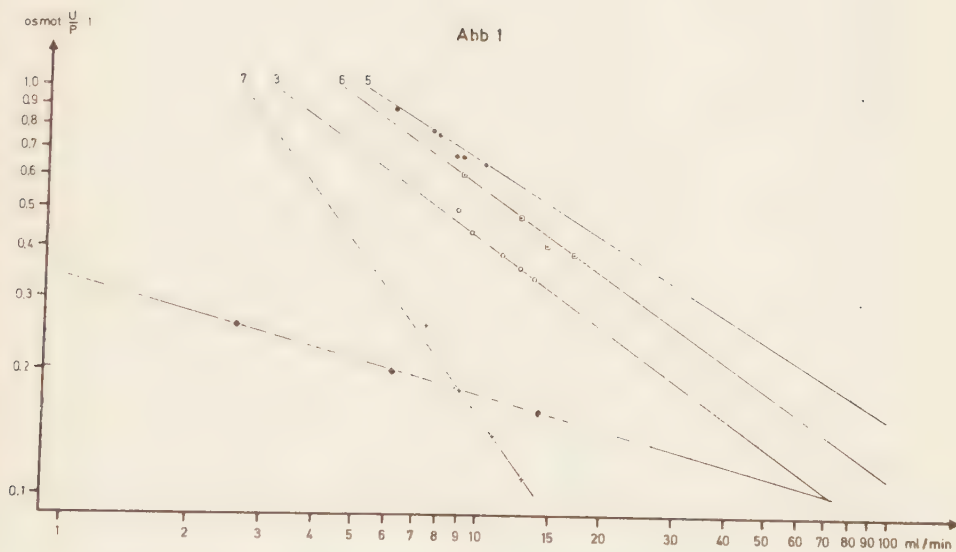


Abb. 1: Diagramm zur Ableitung des Wertes für $Tm^c_{H_2O}$ aus dem osmotischen U/P-Quotienten und dem gleichzeitigen Harnzeitvolumen bei osmotischer Diurese (Tab. 1-7).

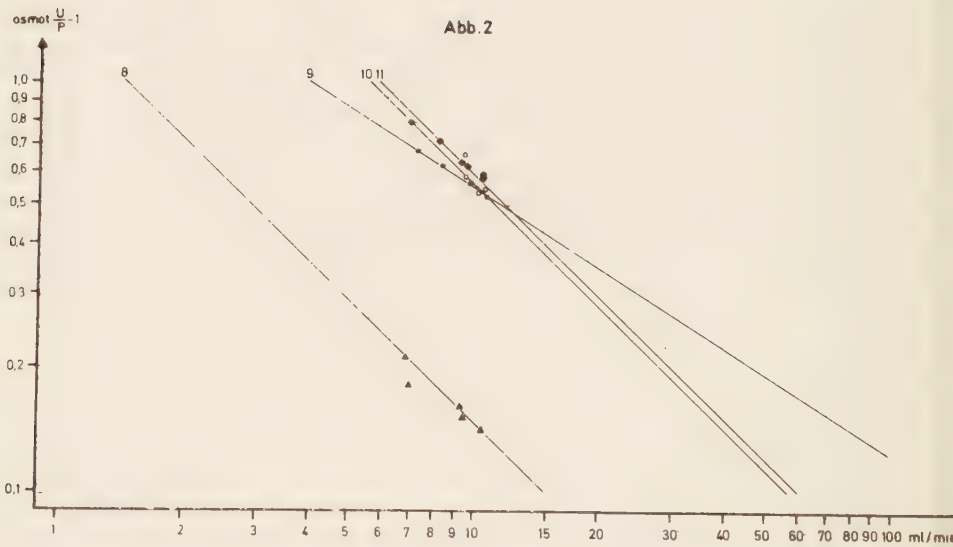


Abb. 2: Diagramm zur Ablesung des Wertes für $Tm_{H_2O}^c$ aus dem osmotischen U/P-Quotienten und dem gleichzeitigen Harnzeitvolumen bei osmotischer Diurese (Tab. 8-11).

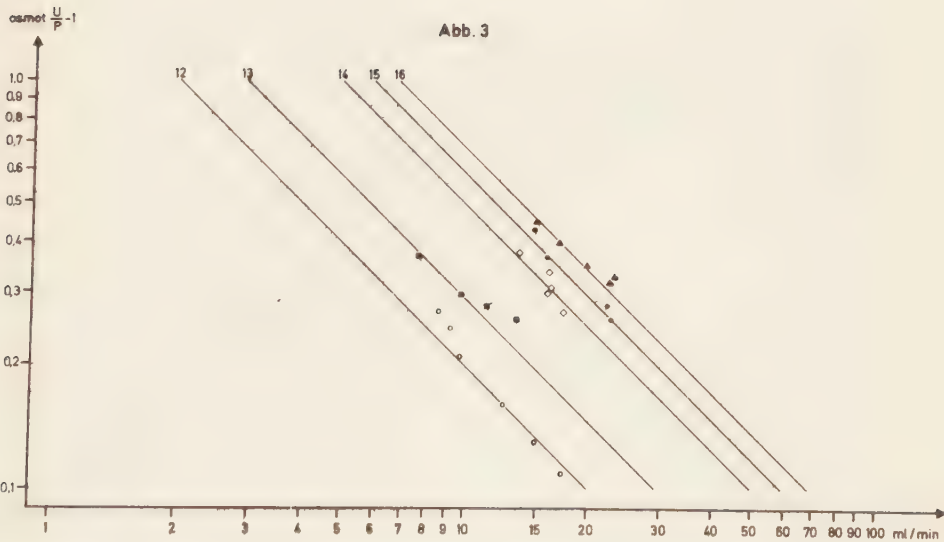


Abb. 3: Diagramm zur Ablesung des Wertes für $Tm_{H_2O}^c$ aus dem osmotischen U/P-Quotienten und dem gleichzeitigen Harnzeitvolumen bei osmotischer Diurese (Tab. 12-16).

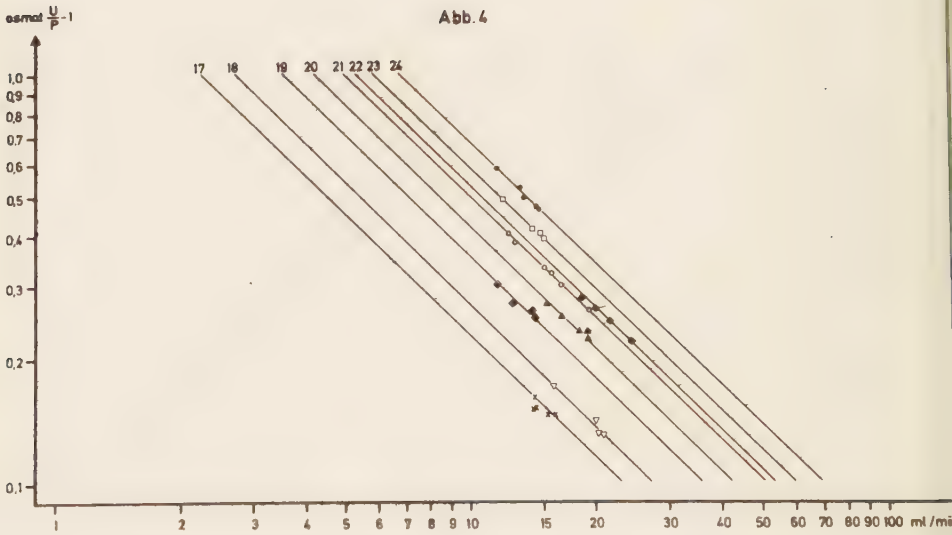


Abb. 4: Diagramm zur Ablesung des Wertes für $Tm^c_{H_2O}$ aus dem osmotischen U/P-Quotienten und dem gleichzeitigen Harnzeitvolumen bei osmotischer Diurese (Tab. 11-24).

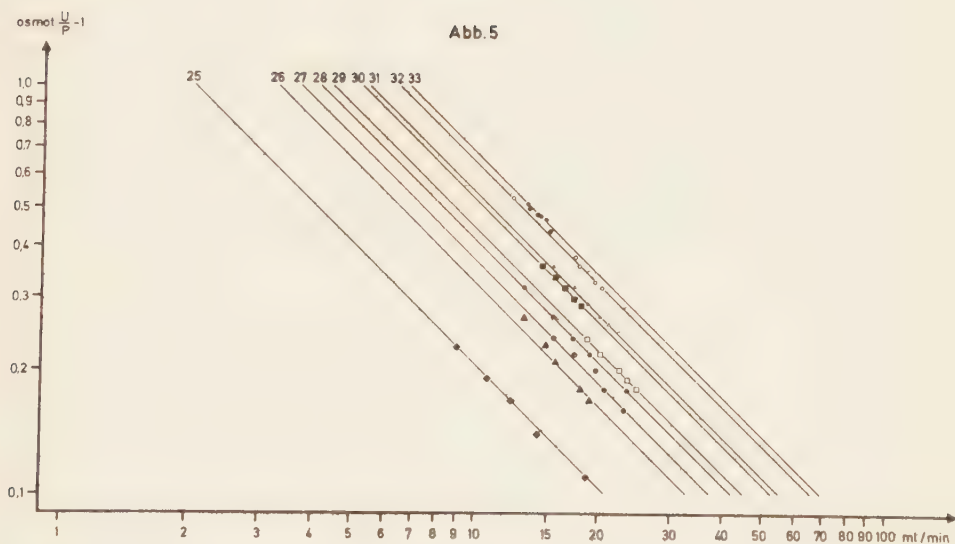


Abb. 5: Diagramm zur Ablesung des Wertes für $Tm_{H_2O}^c$ aus dem osmotischen U/P-Quotienten und dem gleichzeitigen Harnzeitvolumen bei osmotischer Diurese (Tab. 25-33).

H. LITERATUR-VERZEICHNIS

1. Ludwig, C. F. W.: Lehrb. d. Physiologie d. Menschen,
458 (1852)
2. Cushny, A. R.: Minerva med. 1: 601-603, (1934)
Minerva med. 2: 579-582, (1935)
3. Rehberg, P. B.: Acta chir. Scand. 72:493-500 (1932).
Bibliot. f. laeger 125: 143-161 (1933)
4. Richards, A. N.: J. Biol. Chem. 87: 479-498 (1930)
J. Biol. Chem. 101:179-191 (1933)
J. Biol. Chem. 116:749-755 (1936)
5. van Slyke, D. D.: Presse méd. 46: 697-698 (1938)
Am. J. M. Technol 2:42-59 (1936)
6. Smith, H. W.: J. Biol. Chem. 118:667-677 (1937)
7. Kuhn, W. und Ryffel, K.: Hoppe-Seylers Z. physiolog. Chem.
276, 145 (1942)
8. Gottschalk, C. W. und Mylle, M: Science 128, 594 (1958)
9. Gottschalk, C. W. und Mylle, M: Amer. J. Physiol. 196, 927 (1959)
10. Hilger, H. H., Klümper, J. D.
und Ullrich, K. J.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 267, 218
1958)
11. Ullrich, K. J.: Ergebn. Physiol. 50, 433 (1959)
12. Ullrich, K. J., Drenckhahn, F. O.
und Jarausch, K. H.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 261, 62
(1955)
13. Ullrich, K. J. und Jarausch, K. H.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 262,
537 (1956)
14. Wirz, H.: Helv. physiol. pharmacol. Acta 11,
20 (1953); 13, 42 (1955); 14, 353
(1956)
15. Wirz, H.: The neurohypophysis, p. 157.
New York 1957

16. Wirz, H., Hargity, B.
und Kuhn, W.: Helv. physiol. pharmacol. Acta 9,
156 (1951)
17. Volhard, F.: Hdb. Inn. Med., 2. Aufl., Bd. VI,
Berlin 1931
18. Bock, K. D.
und Krecke, H. J. Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 499 (1957)
19. Kleinschmidt, A.
und Hänze, S.: Ergebn. inn. Med. Kinderhk. N. F. 14,
239 (1960)
20. Roussak, N. J.
und Oleesky, S.: Quart. J. Med. 23, 147 (1954)
21. Buchborn, E., Edel, H.
und Anastasakis, S.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65, 298
(1959)
22. Buchborn, E.
und Anastasakis, S.: Internist 2, 611 (1961)
23. Buchborn, E.: Schweiz. med. Wschr. 94, 1273 (1964)
24. Kuhn, W. und Ramel, A.: Helv. chem. Acta 42, 628 (1959)
25. Buchborn, E., Edel, H.
und Anastasakis, S.: Klin. Wschr. 37, 347 (1959)
26. Baldwin, D. S., Berman,
H. J., Heinemann, H. O.
und Smith, H. W. J. clin. Invest. 34, 800 (1955)
27. Buchborn, E. und
Anastasakis, S.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 69,
702-707 (1964)
28. Gillespie, W. A. und
Mitchell, J. P.: Clin. Path. 17, 492 (1964)

L e b e n s l a u f

Am 5. Oktober 1939 wurde ich in Aussig/CSSR als erstes Kind des damaligen Gerichtsassessors Dr. jur. Kurt Schorn und seiner Ehefrau Henriette, geb. Jüstel, geboren.

Nach der Ausweisung 1945 wurde ich Ostern 1946 in Lippstadt/Westf. in die Volksschule St. Josef eingeschult. Von 1950-1958 besuchte ich das Marien-Lyzeum in Lippstadt. Meine beiden letzten Schuljahre absolvierte ich auf dem Realgymnasium in Kempten/Allgäu, wo ich im Sommer 1960 mit dem Abitur abschloß.

Ab Wintersemester 1960/61 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Medizin. Im Frühjahr 1964 bestand ich das Physikum. Am 3. August 1967 beendete ich das medizinische Staatsexamen.

